

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. L. Demling

**Vergleichende Untersuchungen
zur B-Zellenstimulation
bei chronischer Pankreatitis**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Helmut Jandl
aus Fürth/Bayern

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. L. Demling

Vergleichende Untersuchungen zur B-Zellenstimulation bei chronischer Pankreatitis

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Helmut Jandl
aus Fürth/Bayern

Gedruckt

mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin

der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan : Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Priv.-Doz.Dr.W.Grabner

Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung : 03. November 1975

INHALTSÜBERSICHT

Seite

1. Einleitung	1
2. Probanden und Methoden	2
3. Ergebnisse	7
4. Diskussion	15
5. Zusammenfassung	26
6. Literatur	28
7. Tabellen	39

Das Studium der chronischen Pankreatitis galt während der letzten Jahre vornehmlich dem exokrinen Anteil der Bauchspeicheldrüse (1,6,7,8,15,16, 18,20,21,25,27,29,36,37,48,49,52,55,60,61,62,65,66,67).

Hierbei konnten bedeutende Fortschritte erzielt werden (15,16,18,20,48, 55,60,61). Viel zu wenig Beachtung fand dagegen das Inselorgan, dessen Funktion unter den Bedingungen des fortschreitenden Parenchymunterganges noch nicht systematisch untersucht wurde. Seitdem jedoch radioimmunologische Methoden für die Bestimmung des Serum-Insulins zur Verfügung stehen (50,75), ist die Beurteilung der B-Zellenfunktion bei chronischen Entzündungen des Pankreas interessant geworden.

Wie die akuten, so gehen auch die chronischen Pankreatitiden nicht selten mit Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels einher (3,9,31,35,40,42,49, 52,62), ohne daß familiäre Diabetes-Belastungen nachweisbar sind (31,32). Die Angaben über die Häufigkeit des Pankreatitis-Diabetes schwanken in der Literatur zwischen 2,4 und 50 % (62). Mit Hilfe von Belastungsproben lassen sich Glukosetoleranzstörungen sogar in mehr als 50 % nachweisen (62). Ursache der diabetischen Stoffwechselanomalien ist zumeist ein Mißverhältnis zwischen der Höhe des Blutzucker- und der Höhe des Insulinspiegels.

Bereits vorliegende Messungen über das Verhalten des Serum-Insulins bei chronischer Pankreatitis führten auf Grund unterschiedlicher Untersuchungstechniken und kleiner Patientenkollektive zu nicht einheitlichen Ergebnissen (3,40,41,42,54).

Deshalb sollte an einer größeren Anzahl von Patienten unter Anwendung verschiedener Methoden zur Stimulation der Langerhans'schen B-Zellen geprüft werden, ob und in welchem Umfang den Anomalien des Kohlenhydratstoffwechsels bei chronischen Pankreatitiden Störungen der Insulinsekretion zugrunde liegen. Darüberhinaus sollte durch den Vergleich verschiedener Provokationsverfahren festgestellt werden, welche der angewandten Techniken für die Beurteilung der B-Zellenfunktion am besten geeignet ist.

2. Probanden und Methoden

Die Funktionsprüfung der Langerhans'schen B-Zellen erfolgte an insgesamt 61 stationär aufgenommenen Patienten mit chronischer Pankreatitis. Die Diagnose wurde wie folgt gesichert :

1. Radiologisch mit Hilfe der hypotonen Duodenographie oder dem Nachweis von Pankreasverkalkungen.
2. Endoskopisch-radiologisch durch die retrograde Kontrastmittelfüllung des Pankreasganges (20).
3. Sonographisch (60).
4. Operativ.

In den meisten Fällen waren mehrere Kriterien der chronischen Pankreatitis nachweisbar. In die Studie nicht einbezogen wurden Patienten mit insulinbedürftigem Diabetes mellitus, um unkontrollierte Einflüsse von Insulinantagonisten oder exogenem Insulin auf die im Serum gemessenen Konzentrationen auszuschalten.

26 freiwillige stoffwechselgesunde Erwachsene stellten sich als Kontrolle für die verschiedenen Untersuchungen zur Verfügung.

Durchgeführt wurden intravenöse, orale und kombinierte B-Zellenstimulationen. Bei einem Teil der Patienten und Kontrollpersonen wurde nur eine Funktionsprüfung durchgeführt, die Mehrzahl der Probanden nahm jedoch an zwei oder drei Untersuchungen teil.

1. Intravenöse Glukosebelastungen (17)

Diese Untersuchung erfolgte mit dem Ziel, die Stimulierbarkeit der B-Zellen durch den physiologisch wichtigen Glukosereiz zu prüfen. Der Einfluß gastrointestinaler Faktoren bleibt bei dieser Methode unberücksichtigt.

Das Patientenkollektiv bestand aus 33 Probanden (Durchschnittsalter 37 Jahre, mittleres Körpergewicht 62,0 kg, mittlere Körpergröße 1,71 m), die Kontrollgruppe aus 20 Stoffwechselgesunden (Durchschnittsalter 36 Jahre, mittleres Körpergewicht 73,0 kg, mittlere Körpergröße 1,73 m). Alle Stimulationen fanden nach 12-stündiger Nahrungskarenz und nächtlichem Schlaf statt, den liegenden Versuchsteilnehmern wurde 1 ml einer 50%igen Glukoselösung pro kg Körpergewicht (0,5 g/kg) innerhalb von 3 Minuten in die Kubitalvene injiziert. Zur Vermeidung von Thrombophlebitiden und zum Offenhalten der punktierten Gefäße erhielten die Probanden sofort anschließend 100 ml einer 0,9%igen NaCl-Lösung, die während der Versuchsdauer von 64 Minuten infundiert wurden. Je 5 ml Venenblut zur Bestimmung der Insulin- und Blutzuckerkonzentrationen wurden nüchtern sowie 4, 14, 24, 34, 44, 54 und 64 Minuten nach der Glukoseapplikation abgenommen.

Mit Hilfe des Glukose-Assimilationskoeffizienten (k_G) wurde der Abfall des Blutzuckers in Prozenten/min. bestimmt. Hierzu mußten die Blutzuckerkonzentrationen semilogarithmisch gegen die Zeit (linear) aufgetragen werden. Aus den erhaltenen Punkten wurde eine Gerade konstruiert, um die Halbwertszeit der applizierten Glukose zu ermitteln.

Etwa von der 14. bis zur 64. Minute folgt die Glukoseelimination der Gleichung

$$C(t) = C(o) \times e^{-kt}$$

Dabei bedeuten $C(t)$ die Glukosekonzentrationen zu einem beliebigen Zeitpunkt, $C(o)$ die Glukosekonzentration zu Beginn des Meßzeitraumes.

Setzt man statt der variablen Zeit t die Halbwertszeit der Glukose T , so berechnet sich der Glukose-Assimilationskoeffizient k_G aus der Gleichung

$$k_G = \frac{\ln 2}{T} \times 100$$

Für die Auswertung der k_G - Werte galten folgende Kriterien :

$k_G < 1,0$	pathologisch
$k_G = 1,0-1,2$	fraglich pathologisch
$k_G > 1,2$	normal.

2. Orale Glukosebelastungen

Mit Hilfe der oralen Glukosebelastungsproben wurde die Stimulierbarkeit der B-Zellen unter dem gleichzeitigen Einfluß von Glukose und gastrointestinalen Faktoren geprüft.

An den Untersuchungen nahmen 40 Patienten mit chronischer Pankreatitis (Durchschnittsalter 36,4 Jahre, mittleres Körpergewicht 61,7 kg, mittlere Körpergröße 1,71 m) sowie 20 Stoffwechselgesunde (Durchschnittsalter 33 Jahre, mittleres Körpergewicht 72,5 kg, mittlere Körpergröße 1,74 m) teil.

Die Probanden erhielten im Anschluß an eine 12-stündige Nahrungskarenz 100 g Glukose in 400 ml Kamillentee innerhalb von 5 Minuten zu trinken. Je 5 ml Venenblut zur Bestimmung der Insulin- und Blutzuckerkonzentrationen wurden nüchtern, sowie 60, 120 und 180 Minuten nach Verabfolgung der Glukose entnommen.

Die Beurteilung der Glukosetoleranz erfolgte nach den für Venenblut üblichen Kriterien. Danach dürfen Nüchtern- und 180-Minutenwert nicht höher als 110 mg/100 ml sein, die 60-Minutenwerte nicht mehr als 160 mg/100 ml, die 120-Minutenwerte nicht mehr als 130 mg/100 ml betragen. Das Vorliegen diabetischer Stoffwechselanomalien gilt als gesichert, wenn der Nüchtern- und 180-Minutenwert über 110 mg/100 ml, der 60-Minutenwert über 180 mg/100 ml und der 120-Minutenwert über 130 mg/100 ml liegt. Fraglich pathologisch sind 1-Stundenkonzentrationen zwischen 160 mg/100 ml und 180 mg/100 ml sowie 2-Stundenkonzentrationen zwischen 110 mg/100 ml und 130 mg/100 ml.

3. Kombinierte B-Zellenstimulationen mit Glukose, Glukagon und Tolbutamid

Dieses bereits in früheren Untersuchungen von Grabner und Mitarbeitern erprobte Verfahren gestattet gut reproduzierbare Aussagen über die Insulinreserven des Inselapparates (30,31). Da die stimulierenden Substanzen Glukose, Glukagon und Tolbutamid unterschiedliche Angriffspunkte an der B-Zelle haben, wird ihr β -zytotroper Effekt bei kombinierter Anwendung erheblich verstärkt (63).

Die Untersuchungen erfolgten an 61 Patienten mit chronischer Pankreatitis (Durchschnittsalter 35,7 Jahre, mittleres Körpergewicht 61,3 kg, mittlere Körpergröße 1,71 m), bei denen die sekretorische Kapazität der B-Zellen bestimmt wurde. Als Kontrollgruppe dienten auch hier 20 stoffwechselgesunde Probanden (Durchschnittsalter 31,8 Jahre, mittleres Körpergewicht 71,8 kg, mittlere Körpergröße 1,74 m). Im einzelnen wurde wie folgt vorgegangen : Die nüchternen Probanden erhielten nach Abnahme von 5 ml Venenblut 100 g Glukose in 400 ml Kamillentee innerhalb von 5 Minuten zu trinken, 30 Minuten nach der Nüchternblutentnahme wurden weitere 5 ml Venenblut abgenommen und sofort anschließend rasch nacheinander 1 mg Glukagon und 0,5 g Tolbutamid intravenös injiziert. Weitere Blutentnahmen erfolgten in 1, 5, 10, 20 und 30 Minuten nach der kombinierten Injektion.

Die für alle Versuche erforderlichen Insulinbestimmungen erfolgten radioimmunologisch (50,75), die Blutzuckermessungen enzymatisch nach der GOD-POD - Methode (69).

Alle mit den drei verschiedenen Stimulationsmethoden ermittelten Resultate wurden statistisch ausgewertet. Zunächst wurde mit dem Kolmogoroff-Smirnow-Test geprüft, ob die verschiedenen Stichproben einer normal verteilten Population entsprachen (28,64,74). Die nicht normal verteilten Beobachtungsreihen mußten einer weiteren Untersuchung der Verteilungsform unterzogen werden. Hierbei ergab sich, daß linksschiefe Verteilungen vorlagen.

Deshalb wurde in diesen Fällen der Median (M) mit seinem 95 %-Konfidenzbereich nach der Methode von Thompson ermittelt (10). Mußten Stichproben mit verschiedenen Verteilungen (normal verteilt und linksschief) verglichen werden, so wurde der Test nach Kolmogoroff-Smirnow zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben durchgeführt (10). War ein Vergleich zweier gleicher (linksschiefer) Verteilungen erforderlich, kam der U-Test nach Mann, Whitney und Wilcoxon zur Anwendung (10,28,64,74).

3. Ergebnisse

1. Intravenöse Glukosebelastungen bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis.

Die nach intravenöser Glukosebelastung bei Stoffwechselgesunden (n = 20) und Patienten mit chronischer Pankreatitis (n = 33) gemessenen Serum-Insulin- und Blutzuckerkonzentrationen gehen aus Abb. 1 hervor. In den Tabellen 1, 2 und 3 (s. Tab.-Anhang) sind die Ergebnisse des statistischen Vergleiches wiedergegeben.

Verhalten des Serum-Insulins

Die intravenöse Applikation von Glukose bewirkte bei den Kontrollpersonen einen Anstieg des Serum-Insulins von durchschnittlich 5 Mikroeinh./ml auf 76 Mikroeinh./ml, bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis von 3 Mikroeinh./ml auf nur 27 Mikroeinh./ml. Im Gegensatz zu den Basalwerten wiesen die nach 4 Minuten gemessenen Spitzenkonzentrationen hochsignifikante Unterschiede auf ($p < 0,001$ - Abb. 1, Tab. 1).

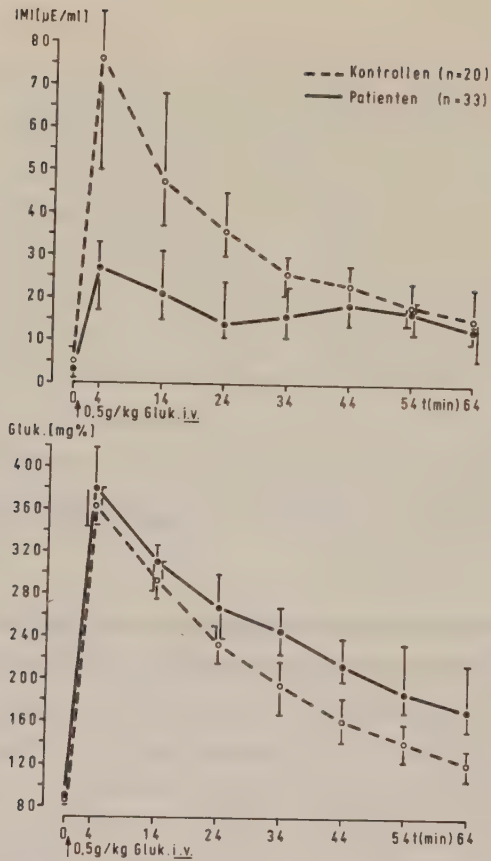


Abb. -1- :

Oben : Seruminsulin (IMI)-Konzentrationen (μ E/ml) bei Gesunden ($n = 20$) und Patienten mit chronischer Pankreatitis ($n = 33$) nach intravenöser B-Zellenstimulation mit 0,5 g/kg Glukose. Dargestellt sind die Mediane (M) und deren 95 %-Konfidenzbereich.

Unten : Simultan gemessene Glukosekonzentrationen (mg%): Mittelwerte ($\bar{x}$) und 95 %-Vertrauensgrenzen der Mittelwerte ($\bar{s}$) bei den Gesunden; Mediane (M) und deren 95 %-Konfidenzbereich bei den Patienten.

Die weitere Sekretionsdynamik war bei den Gesunden durch einen allmählichen Wiederabfall des Serum-Insulinspiegels gekennzeichnet.

Der niedrigen Gipfelkonzentration des Patientenkollektivs folgte dagegen ein unregelmäßiger, langsamer und nur geringer Abfall des immunologisch meßbaren Insulins. Von der 4. bis zur 34. Minute des Versuches lagen die Insulinwerte der Kontrollen deutlich über denen der Kranken ($p < 0,001$ - Abb. 1, Tab. 1). Dagegen ließen sich von der 34. bis zur 64. Minute der Untersuchung keine signifikanten Unterschiede der Serum-Insulinkonzentrationen nachweisen ($p > 0,05$ - Abb. 1, Tab. 1).

Verhalten des Blutzuckers

Der statistische Vergleich der Ausgangskonzentrationen, die bei den Gesunden i.M. 86,5 mg/100 ml und bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis 90 mg/100 ml betrugen, ergab keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$ - Abb. 1, Tab. 2).

4 Minuten nach der intravenösen Glukoseapplikation wurden die maximalen Blutzuckerspiegel erreicht. Sie lagen in beiden Gruppen bei 400 mg/100 ml. Der nur geringe Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$ - Abb. 1, Tab. 2).

Im absteigenden Teil der Blutzuckerkurven fanden sich dagegen deutliche Abweichungen. Während die Blutzuckerwerte beider Kollektive bis zur 24. Minute noch gleichmäßig abfielen ($p > 0,05$ - Abb. 1, Tab. 2), zeigte sich in der zweiten Versuchshälfte eine bei den Patienten deutlich verzögerte Glukoseelimination (Abb. 1, Tab. 2).

Glukose-Assimilationskoeffizienten

Die Geschwindigkeit der peripheren Glukoseverwertung wurde anhand der Glukose-Assimilationskoeffizienten bestimmt. Alle k_G -Werte des Kontrollkollektivs lagen im normalen Bereich zwischen 1,2 und 2,2. Demgegenüber wiesen die Patientenwerte erhebliche Unterschiede auf. In 15 von 33 Fällen war der Glukose-Assimilationskoeffizient pathologisch, in 6 Fällen fraglich pathologisch und in 12 Fällen normal. Tab. 3 enthält eine Zusammenstellung der Ergebnisse.

2. Orale Glukosebelastungen bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis.

Die Ergebnisse der B-Zellenstimulation nach oraler Glukosebelastung sind in Abb. 2 sowie in den Tab. 4, 5 und 6 wiedergegeben.

Verhalten des Serum-Insulins

Wenn auch die Ausgangskonzentrationen der beiden Kollektive keine signifikanten Unterschiede zeigten, so wurden in der Sekretionsdynamik nach Applikation des Glukosestimulus deutliche Diskrepanzen sichtbar (Abb. 2, Tab. 4).

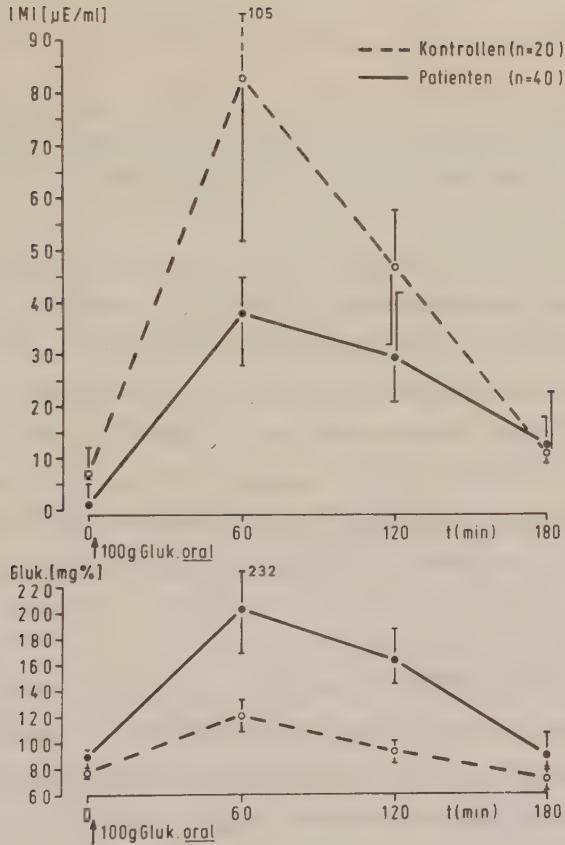


Abb. -2-

Oben : Seruminsulin (IMI)-Konzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) bei Gesunden ($n = 20$) und Patienten mit chronischer Pankreatitis ($n = 40$) nach oraler Belastung mit 100 g Glukose. Dargestellt sind die Mediane (M) und deren 95 %-Konfidenzbereich.

Unten : Simultan gemessene Glukosekonzentrationen (mg%): Mittelwert ($\bar{x}$) und 95 %-Vertrauensgrenzen der Mittelwerte ($\bar{s}$) bei den Gesunden; Mediane (M) und deren 95 %-Konfidenzbereich bei den Patienten.

Die nach 60 Minuten erreichten Spitzenwerte waren bei den Stoffwechsel-gesunden ($n = 20$) mit durchschnittlich 83 Mikroeinh./ml um etwa das Doppelte höher als bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis ($n = 40$), deren mittlere Spitzenkonzentration 38 Mikroeinh./ml betrug ($p < 0,001$ - Abb. 2, Tab. 4). Auch nach 120 Minuten lag der Insulin-spiegel der Kontrollpersonen mit 47 Mikroeinh./ml über dem der Kranken, der nur 29 Mikroeinh./ml betrug ($0,05 > p > 0,025$ - Abb. 2, Tab. 4). Die 180-Minutenwerte unterschieden sich nicht ($p > 0,05$).

Während die Insulinkonzentrationen der Gesunden nach Überschreiten der Gipfelwerte kontinuierlich wieder abfielen, fand sich bei den Kranken eine Sekretionsstarre zwischen der 60. und 120. Minute. Der statistische Vergleich bewies, daß die zu diesen Zeitpunkten gemessenen Insulinwerte keine signifikanten Unterschiede aufwiesen ($p > 0,05$ - Abb. 2, Tab. 4).

Verhalten des Blutzuckers

Gegenüber den Kontrollen waren bei den Patienten die zu den verschiedenen Zeitpunkten der B-Zellenstimulation gemessenen Glukosekonzentrationen mit Ausnahme der Nüchternwerte wesentlich höher ($p < 0,001$ nach 60 und 120 Min.; $0,01 > p > 0,001$ nach 180 Minuten - Abb. 2, Tab. 5).

Legt man für die Beurteilung der Glukosetoleranz den 2-Stundenwert für Venenblut zugrunde, so fand sich bei den 40 Pankreatitiden 27mal ein pathologisches, 5mal ein fraglich pathologisches, 8mal ein normales Ergebnis. Von den Kontrollprobanden hatten 16 einen normalen und 4 einen fraglich pathologischen, keiner einen eindeutig pathologischen Befund (Tab.6).

3. Kombinierte B-Zellenstimulation mit Glukose, Glukagon und Tolbutamid

Das Verhalten der Insulin- und Glukosekonzentrationen unter den Bedingungen der kombinierten B-Zellenstimulation geht aus Abb. 3 und den Tabellen 7 und 8 hervor.

Verhalten des Serum-Insulins

Die kombinierte Anwendung der verschiedenen Stimulantien führte zu einer wesentlich stärkeren Insulinfreisetzung als sie mit den bisher beschriebenen Methoden zur B-Zellenstimulation erreicht wurde. Gruppenunterschiede traten hierbei besonders deutlich hervor. Im Vergleich zu den Stoffwechselgesunden ($n = 20$) fanden sich bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis ($n = 61$) trotz der exzessiven Stimulation wesentlich niedrigere Insulinkonzentrationen ($p < 0,001$ - Abb. 3, Tab. 7). Die mittlere Spitzenkonzentration betrug bei den Kontrollprobanden 727 Mikroeinh./ml, bei den Kranken nur 136 Mikroeinh./ml (Abb. 3, Tab. 7). Dies gilt jedoch nicht nur für die Gipfelwerte, sondern auch für den gesamten Versuchsablauf (Abb. 3).

Die Sekretionsdynamik war durch grundlegende Unterschiede charakterisiert. Während die Kontrollen nach der kombinierten Applikation von Glukagon und Tolbutamid einen steilen Anstieg und raschen Wiederabfall des Serum-Insulins zeigten, reagierte das Inselorgan der Kranken mit einer verzögerten und deutlich eingeschränkten Hormonausschüttung. Darüberhinaus fand sich bei den Patienten das Bild der Sekretionsstarre, die durch nahezu konstante Insulinkonzentrationen zwischen der 35. und 60. Minute charakterisiert war. Die Analyse der Einzelbefunde ergab keine Überschneidungen mit der Sekretionsdynamik der Gesunden (Tab. 7).

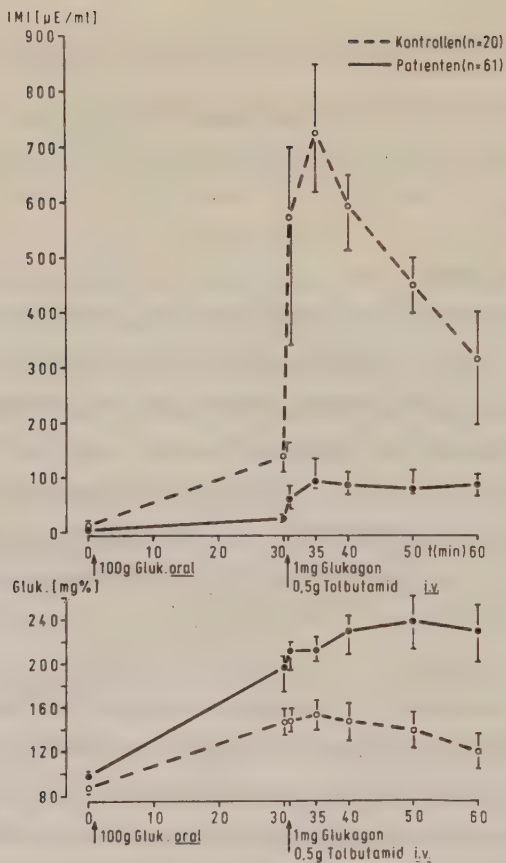


Abb. -3-

Oben : Seruminsulin (IMI)-Konzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) bei Gesunden ($n = 20$) und Patienten mit chronischer Pankreatitis ($n = 61$) nach kombinierter B-Zellenstimulation mit Glukose (100 g oral), Tolbutamid (0,5 g i.v.) und Glukagon (1 mg i.v.). Dargestellt sind die Mediane (M) und deren 95 %-Konfidenzbereich.

Unten : Simultan gemessene Glukosekonzentrationen ($\text{mg\%}$): Mittelwerte ($\bar{x}$) und 95 %-Vertrauensgrenzen der Mittelwerte ($\bar{s}$) bei den Gesunden; Mediane (M) und deren 95 %-Konfidenzbereich bei den Patienten.

Verhalten des Blutzuckers

Im Gegensatz zu den Kontrollen waren die gleichzeitig zum Insulin bestimmten Glukosekonzentrationen bei den Patienten zu allen Zeitpunkten der kombinierten B-Zellenstimulation erhöht ($p < 0,001$ - Abb. 3, Tab. 8). Der Verlauf der Blutzuckerkurve zeigte bei den Kontrollpersonen nach dem Anstieg des Serum-Insulins einen kontinuierlichen Wiederabfall, bei den Probanden mit chronischer Pankreatitis einen bis zum Versuchsende fortwährenden Anstieg. Wie die Insulin-, so unterschieden sich auch die Glukosewerte von der 35. bis zur 60. Minute des Versuches nur geringfügig. Der Befund entspricht der in diesem Zeitraum beobachteten Insulinsekretionsstarre (Abb. 3, Tab. 7, Tab. 8).

4. Diskussion

Intravenöse Glukosebelastung bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis

Die intravenöse Glukosebelastung zählt zu den klassischen Methoden der Diabetesfrühdagnostik. Das Verfahren wurde 1953 von Conard angegeben (17). Es ist jederzeit gut reproduzierbar (68). Im Gegensatz zur oralen Glukosezufuhr, bei der neben Glukose auch gastrointestinale Faktoren an der B-Zellenstimulation beteiligt sind, ist nach der intravenösen Applikation des Zuckers allein der Glykämiestimulus wirksam.

Verhalten des Seruminsulins

Die Dynamik der Insulinsekretion nach intravenösem Glukosereiz ist durch einen zweigipfligen Verlauf der Seruminsulinkurve gekennzeichnet (2,11,12).

Einem ersten, kurz dauernden Maximum folgt ein zweiter Anstieg. Aufgrund dieser Zweigipfligkeit wurde die Auffassung vertreten, daß das Insulin beider Maxima aus verschiedenen Pools stammen müsse (13,56,57).

Während der erste Peak dem präformierten, sekretionsbereiten Insulin entspricht, resultiert der zweite vornehmlich aus der Neusynthese von Insulin. Dies geht auch aus Untersuchungen am perfundierten Rattenpankreas hervor (13).

Die gewählte Versuchsanordnung nach Conard läßt aufgrund der angegebenen Blutentnahmezeiten jedoch im wesentlichen nur Aussagen über die Insulinsekretion aus dem zweiten Pool zu, da das initiale Sekretionsmaximum in der Regel bereits vor der ersten Blutentnahme auftritt.

Wie aus Abb. 2 hervorgeht, bewirkte die rasche intravenöse Injektion von Glukose sowohl bei den Gesunden als auch bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis einen Anstieg des immunologisch meßbaren Insulins. Nach Untersuchungen von Siegal ist der maximale Anstieg des Seruminsulins von der injizierten Menge an Glukose abhängig (70). Dies gilt allerdings nur in einem Bereich von 0 - 0,5 g/kg (17), während sich darüberhinaus keine weitere Dosisabhängigkeit nachweisen läßt.

Die bei den Kranken und gesunden Kontrollpersonen nach dem Glykämie-stimulus gemessenen Insulinkonzentrationen wiesen beträchtliche Unterschiede auf. Im Gegensatz zu den Stoffwechselgesunden war der Anstieg des Seruminsulins bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis wesentlich geringer (Abb. 2, Tab. 3). Die Spitzenkonzentration betrug bei den Kontrollprobanden 76 $\mu\text{E/ml}$, bei den Kranken dagegen nur 27 $\mu\text{E/ml}$.

Darüberhinaus fanden sich auch Unterschiede im Verlauf der Seruminsulinkurven. Während der Insulinspiegel bei den Gesunden nach Überschreiten des Maximums einen kontinuierlichen Abfall zeigte, fielen die Seruminsulinwerte der Patienten in dem hier gemessenen Zeitraum nur geringfügig ab.

Die bei den Pankreatitiden auf Glukosereiz niedrigen Seruminsulinkonzentrationen sind mit größter Wahrscheinlichkeit Ausdruck einer verminderten Stimulierbarkeit des Inselapparates, zumal kein Anhalt dafür besteht, daß die Eliminationsgeschwindigkeit des Insulins aus dem Serum bei chronischen Entzündungen der Bauchspeicheldrüse gesteigert ist. Als Ursache der eingeschränkten Sekretionsleistung müssen also verschiedene Möglichkeiten diskutiert werden :

1. So wäre denkbar, daß die chronische Pankreatitis zu einem Untergang von B-Zellen geführt hat.
2. Außerdem besteht die Möglichkeit, daß die Ansprechbarkeit der B-Zellen gegenüber dem Glukosereiz herabgesetzt ist. Hierfür können
 - a) Störungen der Insulinsynthese und/oder
 - b) Störungen des Sekretionsmechanismus verantwortlich sein.

Der biochemische Mechanismus der Insulinsekretion ist bis heute noch nicht endgültig geklärt. Es wird einerseits angenommen, daß die sekretionsstimulierende Wirkung der Glukose im Zusammenhang mit ihrem Stoffwechsel in der B-Zelle steht (26,46). Andererseits wird aber auch die Möglichkeit sogenannter Glukoserezeptoren diskutiert, die in der Membran der B-Zellen liegen sollen und nicht nur die Qualität, sondern auch die Intensität des Reizes erkennen und diese Information in einer noch unbekannten Weise zur Auslösung des eigentlichen Sekretionsvorganges verwenden (13,43).

Beziehungen zwischen Seruminsulinkonzentrationen und Glukoseelimination

Obwohl bekannt ist, daß einerseits die Höhe des Blutzuckerspiegels vom Ausmaß der Insulinsekretion und andererseits die freigesetzte Insulinmenge von der Intensität des Glykämiestimulus abhängt, besteht beim intravenösen Glukosetoleranztest keine direkte Proportionalität zwischen der Höhe der simultan gemessenen Insulin- und Blutzuckerkonzentrationen (17). Wie die Untersuchungen zeigten, kam es nach intravenöser Glukosezufuhr bei Gesunden und Kranken zu einem raschen Anstieg der Blutzuckerwerte. Die nach 4 Minuten gemessenen Spitzenwerte ergaben keine signifikanten Unterschiede. Auch der bei Patienten und Gesunden gefundene Abfall der Glukosekonzentrationen ließ während der ersten 20 Minuten des Versuches keine Diskrepanzen erkennen. Erst in der Folgezeit fand sich ein Unterschied im Glykämieverlauf, der bei den Patienten auf eine verzögerte periphere Glukoseverwertung hinwies. Die Tatsache, daß einerseits in der ersten Phase des Stimulationsversuches die Glukoseelimination aus dem Blut zwischen beiden Gruppen keine wesentlichen Unterschiede aufwies, obwohl der Seruminsulinspiegel bei den Gesunden weit höher lag, andererseits aber in der zweiten Versuchshälfte die Glukoseelimination bei den Patienten deutlich verzögert war, obgleich sich die Seruminsulinspiegel nicht mehr signifikant unterschieden, läßt vermuten, daß die periphere Glukoseverwertung von der Menge des akut freigesetzten Insulins weitgehend unabhängig ist (17). Wahrscheinlich werden durch den Glukosereiz Insulinmengen an den Kreislauf abgegeben, die zunächst den normalen Gewebsbedarf weit übersteigen. Dagegen sind für den biologischen Effekt des Insulins offenbar nur geringe Änderungen der Gewebskonzentrationen nötig.

Eine ausreichende Sensitivität der Muskulatur und des Fettgewebes, vielleicht auch der Leber, scheinen nach dem Gesagten die Voraussetzungen dafür zu sein, daß das vom Pankreas sezernierte Insulin stoffwechselwirksam wird. Für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukoseutilisation soll nach Conard weniger die Menge des nach Stimulation freigesetzten, sondern mehr das basal sezernierte Insulin ausschlaggebend sein (17). Daß die absolute Höhe der im Serum gemessenen Hormonkonzentration keineswegs für den zu erwartenden biologischen Effekt maßgebend ist, zeigte auch die von Weber berechnete Korrelation zwischen Glukoseassimilationskonstanten und ausgeschüttetem Insulin (73). Zudem konnte Nikkilä bei gesunden Probanden nach Muskelarbeit eine Erhöhung der Glukoseassimilationsrate ohne gleichzeitigen Anstieg des Plasmainsulins beobachten (51). Auch bei diabetischer Glukoseintoleranz und Hypoinsulinämie ist durch körperliche Tätigkeit eine Erhöhung des beim intravenösen Glukosetoleranztest berechneten k_G -Wertes zu beobachten. Selbst beim Hund blieb unmittelbar nach Pankreatektomie die intravenöse Glukosetoleranz normal, obwohl ein Insulinanstieg nach Belastung nicht mehr möglich war. Erst im Laufe mehrerer Stunden stiegen die Nüchternblutzuckerwerte an (73).

Orale Glukosebelastung bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis

Orale Glukosebelastungen stellen eine einfache, sichere und die wohl am besten erprobte Methode zur Prüfung des Kohlenhydratstoffwechsels dar. Das Verfahren zeichnet sich durch einfache Handhabung und Interpretation aus. Seine Störanfälligkeit ist gering (26).

Verhalten des Seruminsulins

Das Ausmaß der Insulinausschüttung nach oraler Glukosezufuhr wird im Gegensatz zu den intravenösen Glukosebelastungen sowohl durch den Glykämiestimulus als auch durch stimulierende Faktoren des Gastrointestinaltraktes bestimmt (4,14,22,23,24,26,34,38,39,44,45,53,58,59,76).

Als solche werden sogenannte Entero hormone wie Sekretin und Darmglukagon diskutiert (14,22,23,44,45,59).

Nach heutiger Auffassung dürfte der betazytotrope Effekt der gastrointestinalen Hormone von dem der Glukose unterschiedlich sein.

Bekanntlich führt eine Stimulierung des Adenylcyclase-3'-5'-AMP-Systems ebenfalls zu einer Insulinsekretion. Dieser Mechanismus wird auch für die gastrointestinalen Hormone in Betracht gezogen, zumal nachgewiesen wurde, daß Glukagon neben der Insulinsekretion auch die Bildung von insulärem 3'-5'-AMP steigert (2).

Wie wiederholt gezeigt wurde, finden sich nach oraler Glukosegabe wesentlich höhere Seruminsulinspiegel als nach intravenöser Zufuhr äquimolarer Glukosemengen (53). Da aus in vitro-Versuchen bekannt ist, daß sich Glukose und Stoffe, die die Konzentration des beta-zellulären 3'-5'-AMP erhöhen, gegenseitig in ihrer insulinfreisetzenden Wirkung verstärken, dürfte der nach peroraler Glukosezufuhr höhere Anstieg des Seruminsulins seine Erklärung finden.

Aufgrund der für orale Glukosebelastungen angegebenen Versuchsanordnung ist anzunehmen, daß die gemessenen Insulinkonzentrationen vornehmlich der Sekretion aus dem zweiten Pool entsprechen.

Wie aus den hier durchgeführten Versuchen hervorgeht, kam es bei gesunden Versuchspersonen zu dem auch von anderen Autoren beobachteten Anstieg des Seruminsulins (4,14,22,23,24,34,39,44,45,53,58,59,76), der bei Berücksichtigung der dazugehörigen Blutzuckerwerte erheblich über dem nach intravenöser Glukosezufuhr liegt. Dagegen war der Anstieg des Insulinspiegels bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis trotz höherer Blutzuckerkonzentrationen wesentlich geringer als der von Gesunden. Auch dieser Befund zeigt, daß, wie beim intravenösen Glukosetoleranztest, die Stimulierbarkeit des Inselapparates bei chronischen Entzündungen der Bauchspeicheldrüse herabgesetzt ist. Offenbar ist beim Pankreatitiker nicht nur die Ansprechbarkeit des Inselapparates gegenüber Glukose, sondern auch die gegenüber Entero-hormonen vermindert.

Die vorgelegten Ergebnisse stimmen weitgehend mit denen von Peters überein, der bei Patienten mit chronischer Pankreatitis nach oral verabreichter Glukose ebenfalls einen gegenüber Gesunden verminderten Anstieg des Seruminsulins feststellte (54).

Bank und Mitarbeiter wiesen anhand oraler Glukosebelastungen bei Patienten mit chronischer Pankreatitis ein unterschiedliches Verhalten des Seruminsulins nach (5). Einige ihrer Probanden reagierten mit einer exzessiven Insulinausschüttung, andere mit geringer oder fehlender Sekretion (5). McKiddy, der bei 12 Patienten mit chronischer Pankreatitis orale Glukosebelastungen durchführte, kam ebenfalls zu unterschiedlichen Resultaten (46). 3 seiner Versuchspersonen hatten normale Blutzucker- und Insulinkonzentrationen, 9 eine gering gestörte Glukosetoleranz mit verzögerter, jedoch ausreichender Insulinfreisetzung (46).

Der Autor vertrat die Meinung, daß nicht der Insulinspiegel, sondern eher ein pathologisches Insulin oder Insulinantagonisten Ursache der Glukoseassimilationsstörung seien (46). Koch zeigte in zwei Fällen von chronisch kalzifizierender Pankreatitis nach Sulfonylharnstoffgabe einen Anstieg der Insulinsekretion, der jedoch nach Glukosezufuhr ausblieb (42). Keller fand am nüchternen Patienten teils im Normbereich liegende, teils sogar erhöhte basale Insulinspiegel (41). Dieser widersprüchliche Befund dürfte in erster Linie darauf zurückzuführen sein, daß die Nüchternkonzentrationen des immunologisch meßbaren Insulins aufgrund ihrer unzureichenden Präzision für statistische Vergleiche nicht geeignet sind (33). Koch, der die Ergebnisse des Pankreatitidisabetes zusammenfaßte, kam zu der Ansicht, daß alles gegen einen Insulinmangel spreche (42). Diese unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse der verschiedenen Autoren beruhen wohl in erster Linie auf der geringen Anzahl der untersuchten Probanden und den nicht vergleichbaren methodischen Voraussetzungen.

Verhalten der Blutzuckerkonzentrationen

Wie Abb. 2 zeigt, waren die zu den verschiedenen Zeitpunkten des Stimulationsversuches gemessenen Blutzuckerwerte bei den Patienten signifikant höher als bei den Kontrollpersonen. Dieser Befund korreliert mit der bei den Kranken verminderten Insulinsekretion. Berücksichtigt man die Einzelergebnisse, so wiesen 27 von 40 Patienten ein pathologisches, 5 ein fraglich pathologisches Blutzuckerverhalten auf. Als Ursache der gestörten Glukosetoleranz ist wiederum eine durch die chronische Entzündung hervorgerufene B-Zelleninsuffizienz anzunehmen.

Kombinierte B-Zellenstimulation bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis

Verhalten des Seruminsulins

Bei den bisherigen Stimulationsverfahren (intravenöse und orale Glukosebelastungen) ergaben sich hinsichtlich des Seruminsulinanstieges zwar signifikante Unterschiede in den Mittelwerten zwischen Kontrollen und Patienten, jedoch waren innerhalb der Patientengruppen stets einige Probanden, deren Insulinwerte im Streuungsbereich der Gesunden lagen. Um nun herauszufinden, ob bei diesen wenigen Personen die Stimulierbarkeit der B-Zellen doch eine Störung aufweist, wurde die Insulinsekretion bei beiden Kollektiven nochmals geprüft, jedoch unter Anwendung einer kombinierten Stimulationstechnik, deren Effektivität weit über die eines Einzelreizes hinausgeht.

Es ist bekannt, daß sich Stimulatoren mit verschiedenen Wirkungsmechanismen wie Glukose, Tolbutamid, Glukagon und Theophyllin in ihrer betazytotropen Wirkung nicht nur addieren (63), sondern sogar potenzieren können (2).

Ryan fand bei Untersuchungen am Menschen, daß der Anstieg des Seruminsulins nach kombinierter Injektion der beiden Stimulantien Tolbutamid und Glukagon mindestens doppelt so hoch war wie der nach einem Wirkstoff allein (63). Noch höhere Seruminsulinkonzentrationen wurden nach Vorbehandlung mit oral verabreichter Glukose und nachfolgender kombinierter Injektion von 0,5 g Tolbutamid und 1 mg Glukagon erzielt (63).

Die nach Ryan angegebene Stimulationstechnik wurde für die an Gesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis durchgeführten Untersuchungen in der Weise modifiziert, daß zusätzlich zu den von ihm angegebenen Glukagon- und Tolbutamidmengen nicht 75 g sondern 100 g Glukose appliziert wurden. Neben den von diesem Autor vorgeschlagenen Blutentnahmen (1,5 und 10 Minuten nach der kombinierten Injektion von Glukagon und Tolbutamid) erfolgten noch zwei zusätzliche nach 20 und 30 Minuten, um die Dynamik der Insulinsekretion durch weitere Punkte zu kennzeichnen (30,31,32).

Bei dieser modifizierten Stimulationstechnik darf angenommen werden, daß die Kombination der drei Substanzen Glukose, Glukagon und Tolbutamid die B-Zelle nahezu maximal stimuliert; denn höhere als die angewandten Dosen führten zu keiner weiteren Sekretionssteigerung.

Wie Abb. 3 zeigt, fand sich bei Gesunden ein extremer Anstieg des Seruminulins, und zwar bis zu 700 μ E/ml. Die Patienten mit chronischer Pankreatitis zeigten dagegen im Mittel nur einen Anstieg auf 100 μ E/ml. Dieser Befund bezieht sich nicht nur auf das Gesamtkollektiv, sondern auch auf jeden einzelnen Patienten. Insbesondere betrifft er diejenigen Kranken, die nach oraler Glukosebelastung noch eine normale Seruminulinkonzentration aufwiesen.

Ein typischer Unterschied zwischen beiden Gruppen fand sich nicht nur hinsichtlich der Menge an freigesetztem Insulin, sondern auch im Verhalten der Sekretionsdynamik. Während die Gesunden nach steilem Anstieg einen raschen Abfall des Insulins erkennen ließen, reagierte das Pankreas der Kranken mit einer verzögerten und nach Erreichen des Maximums über den Versuchszeitraum gleichbleibenden Insulinsekretion (Sekretionsstarre).

Dies unterstreicht die bereits mit anderen Stimulationstechniken nachgewiesene B-Zelleninsuffizienz chronischer Pankreatitiden. Die vorher auch bei oralen Glukosebelastungen beobachtete Sekretionsstarre kam beim kombinierten Stimulationsverfahren noch viel deutlicher zum Ausdruck. Anhand dieser Beobachtung ist jedoch nicht zu entscheiden, ob es sich hierbei um einen gestörten Sekretionsmechanismus oder um eine gestörte Insulinsynthese bei normalem Sekretionsmechanismus handelt. Der Befund spricht allerdings gegen einen stärkeren Verlust des Pankreas an B-Zellen als Ursache für die Sekretionsinsuffizienz. Läge ein solcher als ausschließliche Ursache vor, müßte die bei Gesunden beobachtete Sekretionsdynamik zwar nicht quantitativ aber qualitativ eine ähnliche Form zeigen.

Verhalten des Blutzuckers

Charakteristische Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis ergaben sich auch im Verlauf der Blutzuckerkurven. Während die Kontrollgruppe nach Erreichen der Spitzenkonzentration, die bei 153 mg% lag, einen deutlichen Abfall der Glukosekonzentration zeigte, stiegen die Blutzuckerwerte der Patienten bis zum Versuchsende weiter an. Die mittlere maximale Konzentration betrug 238 mg%. Dieser pathologische Befund korrelierte mit der bei den Kranken beobachteten Sekretionsstarre des immunologisch meßbaren Insulins. Als Ursache ist wiederum eine B-Zelleninsuffizienz anzunehmen.

5. Zusammenfassung

Bei insgesamt 61 stationär aufgenommenen Patienten mit chronischer Pankreatitis und 26 stoffwechselgesunden Kontrollpersonen wurde die B-Zellenfunktion der Langerhans'schen Inseln unter verschiedenen Stimulationsbedingungen geprüft. Angewandt wurden sowohl die klassischen Methoden, die zur Prüfung der Glukosetoleranz dienen (intravenöse Glukosebelastung nach Conard, einzeitige orale Belastung mit Glukose), als auch kombinierte B-Zellenstimulationen mit Glukose, Glukagon und Tolbutamid, um möglichst detaillierte Aussagen über das Verhalten der Insulinsekretion bei chronischen Entzündungen der Bauchspeicheldrüse zu gewinnen. Im einzelnen wurden folgende Resultate erzielt:

Die bei Kranken und Gesunden nach intravenöser Glukosegabe gemessenen Insulinkonzentrationen wiesen beträchtliche Unterschiede auf .

Im Gegensatz zu den Stoffwechselgesunden war der Anstieg des Seruminsulins bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis wesentlich geringer. Die Spitzenkonzentration betrug bei den Kontrollpersonen $76 \mu\text{E/ml}$, bei den Kranken dagegen nur $27 \mu\text{E/ml}$. Zudem fanden sich auch Unterschiede im Verlauf der Seruminsulinkurven; während der Insulinspiegel bei den Gesunden nach Überschreiten des Maximums einen kontinuierlichen Abfall zeigte, fielen die Seruminsulinwerte der Patienten nur geringfügig ab.

Es wird angenommen, daß die bei den Pankreatitiden auf Glukosereiz sehr niedrigen Seruminsulinkonzentrationen mit größter Wahrscheinlichkeit Ausdruck einer verminderten Stimulierbarkeit des Inselapparates der chronisch entzündeten Bauchspeicheldrüse sind.

Gegenüber gesunden Kontrollpersonen war die periphere Glukoseaufnahme bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis verzögert.

Auch nach oraler Glukosebelastung war die Insulinsekretion bei den Patienten gegenüber den gesunden Kontrollpersonen um ca. 50 % vermindert. Als Ursache dieses Befundes wird eine bei den Patienten herabgesetzte Ansprechbarkeit des Inselapparates sowohl gegenüber Glukose als auch gegenüber gastrointestinalen Hormonen diskutiert.

Die nach oraler Glukosegabe bei den Patienten erreichten Blutzuckerwerte lagen im Mittel signifikant über denen der Kontrollpersonen, vermutlich als Folge der verminderten Insulinsekretion. Unter Berücksichtigung der Einzelergebnisse war die Glukosetoleranz bei 27 von 40 Patienten pathologisch, bei 5 weiteren fraglich pathologisch, bei 8 Probanden normal.

Die kombinierte Anwendung der drei Stimulantien Glukose, Glukagon und Tolbutamid führte bei den gesunden Kontrollen zu einem extremen Anstieg des immunologisch meßbaren Insulins auf durchschnittlich 700 $\mu\text{E/ml}$, bei den Patienten dagegen nur auf 100 $\mu\text{E/ml}$. Dieser unter maximalen Stimulationsbedingungen erhobene Befund weist erneut auf eine bei chronischen Pankreatitiden stark herabgesetzte sekretorische Kapazität des Inselorgans hin.

Im Gegensatz zu den anderen Stimulationstechniken, bei denen sich einige unserer Patienten wie Gesunde verhielten, fand sich nach maximaler Stimulation der B-Zellen bei allen Pankreatitiden eine gegenüber dem Kontrollkollektiv verminderte Insulinsekretion.

6. Literatur

1. Ammann, R. :
Die chronische Pankreatitis.
Dtsch. med. Wschr. 95 (1970), 1 - 7
2. Ammon, H.P.T. :
Persönliche Mitteilung.
3. Anderson, M.F., Davison, S.H.H., Dick, A.P., Hales, C.N.,
J. Owens :
Plasma insulin in pancreatic disease.
Gut 11, (1970), 524 - 531
4. Arnoud, Y., Bellens, R., Conard, V., Franckson, J.R.M.,
P. Mainguet :
Influences of the intestinal absorption of glucose on
the major components of the glycoregulation in
anesthetized dogs.
Metabolism 14 (1965), 166-185
5. Bank, S., Jackson, W.P.U., Keller, P., I.N.Marks :
Serum-insulin response in "pancreatic-diabetes".
Postgrad. Med. J. 44 (1968), 214-217
6. Bartelheimer, H. :
Klinik der akuten und chronischen Pankreatitis.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70 (1964), 759-772
7. Bartelheimer, H. :
Pankreasinsuffizienz.
In : L. Demling, Klinische Gastroenterologie, Bd. II,
Thieme, Stuttgart 1957

8. Becker, V. :
Sekretionsstudien am Pankreas.
Thieme, Stuttgart 1957
9. Bibergeil, H. :
Untersuchungen zum Verhalten des Kohlenhydratstoffwechsels
bei der Toxinpankreatitis des Kaninchens.
Z. Gastroent. 4 (1966), 352-359
10. Campell, R.C. :
Statistische Methoden für Biologie und Medizin.
Thieme, Stuttgart 1971
11. Cerasi, E., R. Luft :
The plasma insulin response to glucose infusion in
healthy subjects and in diabetic mellitus.
Acta endocr. (KbH) 55 (1967), 278-304
12. Cerasi, E., R. Luft :
Insulin response to glucose infusion in diabetic and
non-diabetic monozygotic twin pairs. Genetic control
of insulin response.
Acta endocr. (KbH) 55 (1967), 330-345
13. Curry, D.L., Bennett, L.L., G.M. Grodsky :
Dynamics of insulin secretion by the perfused rat pancreas.
Endocrinology 83 (1968), 572-584
14. Chisholm, D.J., Young, J.D., L. Lazarus :
The gastrointestinal stimulus to insulin release.
J. clin. Invest. 48 (1969), 1353-1460

15. Classen, M., Koch, H., L. Demling :
Diagnostische Bedeutung der endoskopischen Kontrast-
darstellung des Pankreasgangsystems.
Leber Magen Darm 2 (1972), 79-81
16. Classen, M., Koch, H., Frühmorgen, P., Grabner, W., L. Demling :
Results of retrograde pancreaticography.
Acta gastroent. Japon. 7 (1972), 131-136
17. Conard, V., Rasio, E., J.R.M. Franckson :
Physiological interpretations of glucose tolerance tests.
In : E.F. Pfeiffer, Handbuch des Diabetes mellitus,
Bd. II, J.F. Lehmanns Verlag, München 1971
18. Creutzfeldt, W. :
Funktionsdiagnostik bei Erkrankungen des exokrinen Pankreas.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70 (1964), 781-801
19. Czyzyk, A. :
Belastungsteste mit Hormonen und Sulfonylharnstoffen.
In : E.F. Pfeiffer, Handbuch des Diabetes mellitus,
Bd. II, J.F. Lehmanns Verlag, München 1971
20. Deyhle, P., Fumagalli, J., Paez, C., Jenny, S., Preter, B.,
Jenny, M., R. Ammann :
Klinischer Wert der endoskopischen retrograden Pankreato-
Cholangiographie.
Dtsch. med. Wschr. 97 (1972), 1139-1141
21. Doerr, W. :
Pathogenese der akuten und chronischen Pankreatitis.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70 (1964), 718-758

22. Dupré, J. :

An intestinal hormone affecting glucose disposal in man.
Lancet II, (1964), 672-673

23. Dupré, J., J.C. Beck :

Stimulation of release of insulin of an extract of
intestinal mucosa.
Diabetes 15 (1966), 555-559

24. Elrick, H., Stimmler, L., Hlad, C.J., Y.Arai :

Plasma insulin response to oral and intravenous glucose
administration.
J. clin. Endocr. 24 (1964), 1076-1082

25. Forell, M.M., Stahlleber, H., M. Otte :

Erkrankungen der Verdauungsorgane und ihr Einfluß auf
die Pankreassekretion.
Dtsch. med. Wschr. 94 (1969), 1097-1101

26. Förster, H., H. Mehnert :

Kohlenhydratstoffwechsel. In : Klinische Pathophysiologie,
Hrsg. W. Siegenthaler, Thieme, Stuttgart 1970

27. Fumagalli, J., Hammer, B., Wirth, W., R. Ammann :

Klinische und radiologische Befunde bei der chronisch
verkalkenden Pankreatitis.
Schweiz. med. Wschr. 102 (1972), 1316-1318

28. Geigy, J.R. AG :

Wissenschaftliche Tabellen, Basel 1960

29. Goldberg, D.M., Sale, J.K., Faqett, N., K.G. Wormsley :

Trypsin and Chymotrypsin as aids in the diagnosis of
pancreatic disease.
Amer. J. dig. Dis. 17 (1972), 780-792

30. Grabner, W., Bergner, D., Scharrer, H., Sommer, B., G. Berg :
Untersuchungen zur B-Zellenstimulation der Bauchspeicheldrüse bei Stoffwechselgesunden.
Klin. Wschr. 49 (1971), 763-765
31. Grabner, W., Bergner, D., Scharrer, H., Sommer, B., G. Berg :
B-Zellenstimulation bei chronischer und chronisch rezidivierender Pankreatitis.
Klin. Wschr. 49 (1971), 765-767
32. Grabner, W., Scharrer, H., Strigl, P., Phillip, J., Sommer, B., Bergner, D., G. Berg :
Insulinreserven bei chronischen Pankreaserkrankungen.
Vortrag auf dem 7. Kongreß der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Bad Nauheim, 4.-6. Mai 1972
33. Grabner, W., Bergner, D., B. Sommer :
Über die Zuverlässigkeit radioimmunologischer Insulinbestimmungen.
Schweiz. med. Wschr. (1973) in Druck
34. Grafe, E., F. Meythaler :
Beitrag zur Kenntnis der Regulation der Insulinproduktion.
I. Mitt.: Der Traubenzucker als Hormon für die Insulinabgabe.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 125 (1927), 181-192
35. Gülzow, M., H. Bibergeil :
Coma diabeticum durch Pankreasnekrose.
Med. Klin. 62 (1967), 496-499

36. Gülzow, M. :
Biochemie des Pankreas (einschließlich der endokrinen Funktion)
als Basis diagnostischer Möglichkeiten.
In : L. Demling, Klinische Gastroenterologie, Bd. II,
Thieme, Stuttgart 1972
37. Haemmerli, U.P., M.L. Hefti :
Chronische Pankreatitis.
Z. Gastroent. 1, (1963), 27-35
38. Heard, C.R.C., P.A.J. Henry :
Glucose tolerance and insulin sensitivity.
Clin. Sc. 37 (1969), 37-44
39. Heller, H. :
Über das insulotrope Hormon der Darmschleimhaut (Duodenin).
Arch. exp. Path. u. Pharm. 177 (1953), 127-133
40. Joffe, B.I., Bank, S., Jackson, W.P.U., Keller, P., I.G.O'Reilly :
Insulin reserve in patients with chronic pancreatitis.
Lancet II, (1968), 890-892
41. Keller, P., Bank, S., Jackson, W.P.U., Marks, I.N., I.G.O'Reilly :
Plasma-insulin levels in "pancreatic diabetes".
Lancet II, (1965), 1211-1213
42. Koch, E. :
Pankreatitis und Diabetes.
In : E.F. Pfeiffer, Handbuch des Diabetes mellitus,
Bd. II, J.F. Lehmanns Verlags, München 1971
43. Matschinsky, F.M., Landgraf, R., Ellermann, J., J.Kotler-Brajtburg :
Glucoreceptor mechanisms in islets of Langerhans.
Diabetes 21 (1972), 555-569

44. McIntyre, N., Holdsworth, C.D., D.S. Turner :
New interpretation of oral glucose tolerance.
Lancet II, (1964), 20-21
45. McIntyre, N., Holdsworth, C.D., D.S. Turner :
Intestinal factors in the control of insulin secretion.
J. clin. Endocr. 25 (1965), 1317-1324
46. McKiddie, M.T., Buchanan, K.D., McBain, G.C., G. Bell :
The insulin response to glucose in patients with
pancreatic disease.
Postgrad. Med. J. 45 (1969), 726-728
47. Melani, F. :
Die radioimmunologische Bestimmung des Insulins.
In : E.F. Pfeiffer, Handbuch des Diabetes mellitus,
Bd. II, J.F. Lehmanns Verlags, München 1971.
48. Meyer-Burg, J. :
Die laparoskopische Inspektion, Palpation und Biopsie
des Pankreas.
Leber Magen Darm 2 (1972), 93-94
49. Müller-Wieland, K. :
Analyse der Klinik der chronischen Pankreatitis.
Z. klin. Med. 158 (1965), 371-398
50. Niemann, E. :
Arbeitsanleitung zum Radioimmunbesteck Insulin der Farbwerke
Hoechst AG, 1970

51. Nikkilä, E.A., Taskinen, M.R., Miettinen, T.A., Pelkonen, R.,
H. Poppius :
Effect of muscular exercise on insulin secretion.
Diabetes 17 (1968), 209-218
52. Ohlsén, P. :
Endocrine and exocrine pancreatic function in pancreatitis.
Acta.med.scand., Suppl. 484 (1968), 1-99
53. Perley, M.J., D.M. Kipnis :
Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose:
studies in normal and diabetic subjects.
J.clin.Invest. 46 (1967), 1954-1962
54. Peters, N., Dick, A.P., Hales, C.N., Orrell, D.H.,
M. Sarner :
Exocrine and endocrine pancreatic function in diabetes
mellitus and chronic pancreatitis.
Gut 7 (1966), 277-281
55. Petholdt, D., Meyer-Burg, J., G. Palme :
Funktionsdiagnostik bei Erkrankungen des exkretorischen Pankreas.
Dtsch. med. J. 23 (1972), 424-427
56. Pfeiffer, E.F., R. Ziegler :
Die Inselzellhormone: Insulinsekretion in vivo (tierexperimentelle
Befunde).
In : E.F. Pfeiffer, Handbuch des Diabetes mellitus ,
Bd. I, J.F. Lehmanns Verlag, München 1969
57. Pfeiffer, E.F. :
Statik und Dynamik der Insulinsekretion bei Diabetes, Proto-
Diabetes und Adipositas.
In : E.F. Pfeiffer, Handbuch des Diabetes mellitus, Bd. II,
J.F. Lehmanns Verlag, München 1971

58. Raptis, S., Schröder, K.E., Rothenbuchner, G., E.F. Pfeiffer :
Effect of the gastrointestinal hormones secretin and
cholecystokinin on insulin and glucagon release in healthy
and diabetic subjects.
Israel J. med. Sci. 8 (1972), 769-770
59. Rehfeld, J.F. :
Gastrointestinal hormones and insulin secretion.
Scand. J. Gastroent. 7 (1972), 289-292
60. Rettenmaier, G. :
Technik und Ergebnisse der sonographischen Pankreasdiagnostik.
Leber Magen Darm 2 (1972), 88-90
61. Rick, W. :
Der Secretin-Pankreozymin-Test in der Diagnostik der
Pankreasinsuffizienz.
Internist 11 (1970), 110-117
62. Ritter, U. :
Erkrankungen des exkretorischen Pankreas.
Thieme, Stuttgart 1971
63. Ryan, W.G., Nibbe, A.F., Th.B. Schwartz :
Beta-cytotropic effects of glucose, glucagon and tolbutamide in
man.
Lancet I, (1967), 1255-1256
64. Sachs, L. :
Statistische Auswertungsmethoden.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1969
65. Sarles, H., J.C. Sarles :
Chronische alkoholische Pankreatitis - Chronische calcifizierende
Pankreatitis.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70 (1964), 773-780

66. Sarles, H. :
Etiopathogénie des pancréatites chroniques.
Schweiz. med. Wschr. 100 (1970), 1190-1194
67. Sarles, H., Sarles, J.C., Guien, C., A. Gerolami :
Primär chronische Pankreatitiden.
In : L. Demling, Klinische Gastroenterologie, Bd. II,
Thieme, Stuttgart 1972
68. Scriba, P.C., Schwarz, K., G.G.Hofmann :
Vergleich klinischer Methoden zur Erfassung des latenten
Diabetes mellitus.
Dtsch. med. Wschr. 91 (1966), 753-763
69. Schmidt, F.H. :
Enzymatische Methoden zur Bestimmung von Blut- und Harn-
zucker unter Berücksichtigung von Vergleichsuntersuchungen
mit klassischen Methoden.
Internist 4 (1963), 554
70. Siegal, A.M., Kreisberg, R.A., Crawford, Owen, W., O.J. Fox :
Some aspects of "Acute phase" insulin release in healthy
subjects.
Diabetes 21 (1972), 157-162
71. Singleton, J.W. :
Humoral effects of the pancreas upon the gastrointestinal tract.
Gastroenterology 56 (1969), 342-362
72. Sum, P.T., R.M. Preshaw :
Intraduodenal glucose infusion and pancreatic secretion in man.
Lancet II, (1967), 340-341

73. Weber, B. :

Plasmainsulín bei Kindern - Klinische Studien bei stoffwechselgesunden, adipösen und diabetischen Probanden.
Enke, Stuttgart 1971

74. Weber, E. :

Grundriß der biologischen Statistik.
Fischer, Stuttgart 1967

75. Yalow, R.S., S.A. Berson :

Immunoassay of endogenous plasma insulin in man.
J. clin. Invest. 39 (1960), 1157-1175

76. Zunz, E., J.C.R. LaBarre :

Hyperinsulinémie, consécutive à l'injection de
solution de sécrétine non hypotensive.
C.R.Soc. Biol. (Paris) 98 (1928), 1435-1438

Tab. 1

Insulin (IMI)-Konzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) bei Patienten mit chronischer Pankreatitis ($n = 33$) und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen ($n = 20$) nach intravenöser Glukosebelastung ($0,5 \text{ g/kg}$).

		IMI ($\mu\text{E/ml}$)							
		0 min	4 min	14 min	24 min	34 min	44 min	54 min	64 min
Kontrollen ($n = 20$)	M	5,0	76,0	47,5	36,0	26,0	23,5	18,5	15,5
	M_0	8,0	87,0	68,0	45,0	30,0	28,0	24,0	23,0
	M_U	2,0	50,0	37,0	30,0	21,0	19,0	14,0	6,0
Patienten ($n = 33$)	M	3,0	27,0	21,0	14,0	16,0	19,0	17,0	13,0
	M_0	8,0	33,0	31,0	24,0	23,0	23,0	19,0	14,0
	M_U	1,0	17,0	15,0	11,0	11,0	14,0	12,0	10,0
		$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$0,02 < p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
		$p < 0,01$							

M = Median

$M_0 + M_U$ = oberer und unterer Grenzwert
des 95 %-Konfidenzbereiches

Tab. 2

Glukosekonzentrationen (mg%) bei Patienten mit chronischer Pankreatitis (n = 33) und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen (n = 20) nach intravenöser Glukosebelastung (0,5 g/kg).

		Glukose (mg%)							
		0 min	4 min	14 min	24 min	34 min	44 min	54 min	64 min
Kontrollen (n = 20)	$\bar{x}$	86,5	363,0	292,8	232,8	195,5	161,5	141,2	121,1
	s	12,1	38,4	40,2	39,6	47,6	44,7	38,6	31,7
	$\bar{s}$	5,7	18,0	18,0	18,5	22,3	20,9	18,1	14,8
Patienten (n = 33)	M	90,0	380,0	310,0	268,0	246,0	213,0	187,0	171,0
	M_0	94,0	418,0	326,0	299,0	258,0	239,0	234,0	215,0
	M_U	85,0	343,0	283,0	239,0	223,0	199,0	169,0	152,0
		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$0,05 >$	$0,01 >$	$0,01 >$	$p < 0,001$
						$p > 0,01$	$p > 0,001$	$p > 0,001$	

$\bar{x}$ = Mittelwert

M = Median

s = einfache Standardabweichung

$M_0 + M_U$ = oberer und unterer Grenzwert des

$\bar{s}$ = 95 %-Vertrauensgrenze des Mittelwertes

95 %-Konfidenzbereiches

Tab. 3

Glukoseassimilationskoeffizienten (k_G) bei Patienten mit chronischer Pankreatitis ($n = 33$)
und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen ($n = 20$)

	normal 1,2-2,2	fraglich pathologisch 1,0-1,2	pathologisch 1,0
Kontrollen ($n = 20$)	20	-	-
Patienten ($n = 33$)	12	6	15

Tab. 4

Insulin (IMI).Konzentrationen ($\mu\text{E}/\text{ml}$) bei Patienten mit chronischer Pankreatitis ($n = 40$) und stoffwechsel-
gesunden Kontrollpersonen ($n = 20$) nach oraler Belastung mit 100 g Glukose.

		I M I ($\mu\text{E}/\text{ml}$)			
		0 min	60 min	120 min	180 min
Kontrollen ($n = 20$)	M	7,0	83,0	47,0	11,0
	M_0	12,0	105,0	58,0	23,0
	M_u	6,0	52,0	32,0	9,0
Patienten ($n = 40$)	M	1,0	38,0	29,0	12,5
	M_0	5,0	45,0	42,0	18,0
	M_u	0,0	28,0	21,0	9,0
		$p < 0,001$	$p < 0,001$	$0,05 > p > 0,025$	$p > 0,05$

M = Median

$M_0 + M_u$ = oberer und unterer Grenzwert des
95 %-Konfidenzbereiches

Tab. 5

Glukosekonzentrationen (mg%) bei Patienten mit chronischer Pankreatitis (n = 40) und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen (n = 20) nach oraler Belastung mit 100 g Glukose.

		Glukose (mg%)			
		0 min	60 min	120 min	180 min
Kontrollen (n = 20)	$\bar{x}$	76,9	120,4	92,4	70,7
	s	9,5	26,2	18,5	15,1
	$\bar{s}$	4,4	12,3	8,7	6,7
Patienten (n = 40)	M	89,0	202,5	163,0	89,0
	M_0	95,0	232,0	187,0	106,0
	M_u	74,0	169,0	145,0	79,0
		$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p > 0,001$

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = einfache Standardabweichung

$\bar{s}$ = 95 %-Vertrauensgrenze des Mittelwertes

M = Median

$M_0 + M_u$ = oberer und unterer Grenzwert des

95 %-Konfidenzbereiches

Tab. 6

Glukosetoleranz (2-Stunden-Werte nach oraler Belastung mit 100 g Glukose) bei Patienten mit chronischer Pankreatitis (n = 40) und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen (n = 20).

	normal 120 mg%	fraglich pathologisch 121 - 140 mg%	pathologisch 140 mg%
Kontrollen (n = 20)	16	4	-
Patienten (n = 40)	8	5	27

Tab. 7

Insulin (IMI)-Konzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) bei Patienten mit chronischer Pankreatitis ($n = 61$) und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen ($n = 20$) nach kombinierter B-Zellen-Stimulation mit Glukose (100 g oral), Tolbutamid (0,5 g i.v.) und Glukagon (1 mg i.v.).

		I M I ($\mu\text{E/ml}$)						
		0 min	30 min	31 min	35 min	40 min	50 min	60 min
Kontrollen ($n = 20$)	M	12,0	140,5	573,5	727,0	593,5	450,0	315,0
	M_0	20,0	164,0	700,0	850,0	650,0	500,0	402,0
	M_U	10,0	110,0	351,0	620,0	515,0	400,0	197,0
Patienten ($n = 61$)	M	1,0	24,0	60,0	93,0	87,0	80,0	88,0
	M_0	5,0	32,0	85,0	136,0	110,0	114,0	106,0
	M_U	0,0	20,0	42,0	80,0	68,0	70,0	65,0
		$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

M = Median

$M_0 + M_U$ = oberer und unterer Grenzwert
des 95 %-Konfidenzbereiches

Tab. 8

Glukosekonzentrationen (mg%) bei Patienten mit chronischer Pankreatitis (n = 61) und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen (n = 20) nach kombinierter B-Zellen-Stimulation mit Glukose (100 g oral), Tolbutamid (0,5 g i.v.) und Glukagon (1 mg i.v.).

Serum - Glukose (mg%)								
		0 min	30 min	31 min	35 min	40 min	50 min	60min
Kontrollen (n = 20)	$\bar{x}$	86,2	146,4	147,7	153,0	146,5	138,7	119,4
	s	9,8	26,2	22,3	28,6	36,3	35,4	33,2
	$\bar{s}$	4,6	12,3	10,4	13,4	17,0	16,6	15,6
Patienten (n = 61)	M	97,0	196,0	211,0	211,0	208,0	238,0	229,0
	M_0	102,0	206,0	219,0	224,0	229,0	261,0	253,0
	M_U	88,0	174,0	194,0	202,0	243,0	213,0	201,0
		0,05>	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
		p>0,01						

$\bar{x}$ = Mittelwert

M = Median

s = einfache Standardabweichung

$M_0 + M_U$ = oberer und unterer Grenzwert
des 95 %-Konfidenzbereiches

$\bar{s}$ = 95 %-Vertrauensgrenze des

Mittelwertes

LEBENS LAUF

Am 1. Februar 1948 wurde ich als Sohn der Näherin Johanna Jandl, geb. Ellinger, und des Heizers Karl Jandl in Fürth geboren.

Von 1954 bis 1958 besuchte ich die Volksschule an der Pfisterstraße in Fürth, anschließend das Heinrich-Schliemann-Gymnasium in Fürth. Dort legte ich am 21. Juli 1967 das Abitur ab. Vom 2. Oktober 1967 bis zum 31. März 1969 leistete ich allgemeinen Wehrdienst in Regensburg. Bis Oktober 1969 arbeitete ich als Helfer im Krankenpflegedienst. Seit dem Wintersemester 1969/70 studiere ich Medizin an der Universität Erlangen-Nürnberg.

Den naturwissenschaftlichen Teil der ärztlichen Vorprüfung legte ich nach dem Sommersemester 1970 ab, die ärztliche Vorprüfung nach dem Wintersemester 1971/72, die ärztliche Prüfung am 13. August 1975.

Copie - Center 2000
852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30